



약물 불응성 말기 심부전의 최신 치료

Treatment of Medically Intractable End-Stage Heart Failure

최 진 호 | 성균관의대 응급의학과 | Jin-Ho Choi, MD

Department of Emergency Medicine, Sungkyunkwan University School of Medicine

E-mail : jin-ho.choi@samsung.com

전 은 석 | 성균관의대 순환기내과 | Eun Seok Jun, MD

Department of Cardiology, Sungkyunkwan University School of Medicine

E-mail : esjeon@skku.edu

J Korean Med Assoc 2008; 51(4): 306 - 316

Abstract

Heart failure is the final pathway for myriad diseases that affect the heart. Patients with refractory symptoms of heart failure despite ultimate medical therapy have very poor prognosis. In these patients, replacement of failing heart with permanent organ transplantation or ventricular assist device, which is temporarily or permanently implanted, is often life-saving and can improve long term prognosis. Cardiac transplantation is the established standard for the treatment of end-stage cardiac disease refractory to medical therapy. The clinical success of transplantation has been steadily improving with the refinement of recipient selection, better donor management, and better immunosuppressive agents. Recent substantial evolution of mechanical circulatory assist devices improved dramatically the outcome of not only patients in decompensated heart failure but also a large proportion of acute heart failure patients in cardiogenic shock. With this evolution, implantable sophisticated devices are being used as destination therapy as a substitute for transplantation and are expected to diminish the intrinsic shortage of donor compared to the epidemic of heart failure.

Keywords : End-stage heart failure; Heart transplantation; Mechanical assist device

핵심용어 : 말기 심부전; 심장이식; 심실기계 보조장치

서론

심장병 치료 기술의 눈부신 발전에 따라서 심혈관질환의 사망률은 꾸준히 감소하고 있으며 이는 현대의학의 대표적 발전 중 하나이다. 미국 질병관리센터의 20세기

사망통계에서 연령보정 심혈관 및 뇌혈관질환 사망률은 1950년도에 비하여 1996년에는 약 60% 감소하였다(1). 특히 20세기 말 관상동맥질환 치료기술의 비약적 발전은 서구에서 1980년부터 2000년까지의 20년 동안 연령보정 관상동맥질환 사망률을 약 50% 감소시켰다. 중재적 시술기법이

Table 1. Anticipated survival according to severity of advanced heart failure (adapted from Consensus Conference Report, J Am Coll Cardiol 2001; 37: 340).

Disease entity	Severity of Heart Failure	Expected > 50% Mortality
Cardiogenic shock	Chronic heart failure with exacerbation into critical low output state Acute myocardial infarction Post-cardiotomy shock	In-hospital
Chronic heart failure	Dependent on intravenous inotropic therapy Class IV symptoms on oral therapy Refractory symptoms at rest or minimal exertion Risk factors such as decreasing sodium, increasing creatinine and/or blood urea nitrogen Stabilization as class III	3~6 months 12~24 months Less than 12 months Less than 12 months More than 24 months
Heart failure	Refractory ventricular arrhythmias	Variable, not estimated
Chronic severe post-transplant graft dysfunction with allograft vasculopathy		Less than 12 months

나 관상동맥우회술 및 약물치료와 같은 현대 의학기술의 발전이 이러한 사망률 감소의 약 절반에, 금연 및 생활습관 개선과 같은 예방적 치료가 나머지 절반에 각각 기여했을 것으로 추정된다(2).

21세기에 들어와서도 이러한 경향은 꾸준하여 미국 질병관리센터의 통계에서 비만이나 당뇨 환자가 크게 증가함에도 불구하고 심혈관질환으로 인한 사망률은 1999년에 비하여 2005년에 약 36% 감소하였다(3).

그러나 각종 심장 질환의 최종 단계인 심부전의 사망률은 매 10년마다 약 20%씩 감소하고 있지만 심부전 유병률은 특히 고령 환자에서 오히려 증가하고 있다(4). 심부전의 예후는 심혈관 질환에서 가장 좋지 않아, 입원 치료가 필요한 심부전 환자의 경우 1년 후 생존율은 37%, 5년 생존율은 78%로 대부분의 고령 중양보다 사망률이 높다(Table 1)(5). 이는 한국에서도 유사하여 국내 심부전 환자의 5년 생존율은 50% 정도로 추정된다(6). 우리나라는 전 세계에서 가장 고령화가 빨리 진행되는 나라로서 당뇨 및 특히 심부전의 중요한 원인인 관상동맥질환이 증가하고 있어 심부전 환자가 더욱 늘어날 것으로 예상되며 통계청 2000년 인구조사 결과 60세 이상 고령자에서 심혈관질환에 의한 사망률이 가장 높은 점 등으로 보아 향후 심부전 환자의 치료가 의학적으로 매우 중요한 문제가 될 것으로 사료된다.

심부전의 일반적인 치료 원칙은 관상동맥질환이나 판막 질환 등 근본적인 원인 질환을 교정하고 보상기전으로 동작하는 신경호르몬계 활성화(neurohormonal activation)를

억제하는 안지오텐진 전환효소 억제제와 베타차단제 등의 약물치료인데, 특히 신경호르몬계 활성화를 억제하는 약물 치료는 만성 심부전의 생존율을 현저히 증가시킨다(7). 이러한 내과적 치료에도 불구하고 심부전이 진행하여 급격히 악화되거나 약물 치료에 반응하지 않는 말기 심부전의 치료로는 심장이식이 가장 좋은 치료법이나 현실적으로 심장 공여자의 수나 대기시간 등의 제한이 적지 않다(Table 1). 이러한 경우 심장이식까지 생명유지를 위해서 기계적인 장비를 사용하여 심장 기능을 보조하거나 대신하는 치료를 할 수 있다. 본 특집에서는 이러한 약물요법에 반응하지 않는 말기 심부전의 치료로 심장이식 및 심실 보조장치에 대하여 기술하고자 한다.

심장 이식

심장 이식은 1967년에 처음으로 남아프리카에서 시행되었고 1980년대 이후 cyclosporine을 사용하여 이식 거부반응이 조절됨에 따라서 미국에서 급증하였으나 1994년의 4,402예를 정점으로 이후에는 공여자 수의 부족 및 다른 치료기법의 발전으로 2005년 2,125예, 2006년 2,192예 등 더 이상 증가하지 못하고 있다. 우리나라의 심장 이식은 1992년부터 시작되어 1999년까지 120예, 2007년 현재까지 약 300예가 시행되었다. 2000년 이후 국립장기이식관리센터에서 이식대상자 선정기준 프로그램을 관리하고 있으며 연간 30예 이상 시행되고 있다.

Table 2. Indications and Contraindications for heart transplantation (adapted from Edwards NM ed, Cardiac Transplantation. The Columbia University Medical Center/New York-Presbyterian Hospital Manual. Totowa, New Jersey: Humana Press, 2004).

Indications
VO ₂ max < 10~14 mg/kg/min
NYHA class IV
History of recurrent hospitalization for congestive heart failure
Recurrent symptomatic ventricular arrhythmia
Refractory ischemia without feasibility of revascularization and left ventricular Ejection fraction < 20~25%
Contraindications
Age > 65 year
Active infection
Active ulcer disease
Severe diabetes mellitus with end-organ damage
Severe peripheral vascular or cerebrovascular disease
Coexisting neoplasm
Morbid obesity
Creatinine clearance < 40~50 ml/min, effective renal plasma flow < 200 ml/min
Bilirubin > 2.5 mg/dl, transaminases > 2 × normal
Severe pulmonary dysfunction with FVC and FEV1 < 40% of predicted
Especially with intrinsic lung disease
Pulmonary artery systolic pressure > 60 mmHg,
Mean transpulmonary gradient > 15 mmHg
Pulmonary vascular resistance > 5 Wood units
Active pulmonary thromboembolism
Active diverticulitis

1. 심장 이식의 대상

심장 이식의 대상은 다른 외과적, 중재적 시술 또는 내과적 치료로서 더 이상 효과를 기대할 수 없으며 장기이식을 견딜 수 있고 이식에 성공한 경우 양호한 중장기적 예후를 기대할 수 있는 환자이다. 구체적인 대상조건을 열거하면 심부전 증상이 NYHA class III~IV 이상 또는 VO₂max 10~14 ml/kg/min 이하로, 심부전으로 입원이 빈번하며 다른 방법으로 조절되지 않는 심한 심근허혈이나 심실성 부정맥, 좌심실 구출률 25% 미만의 심한 심기능 부전 등이다 (Table 1).

심장 이식의 금기는 타 장기이식의 상대적 금기와 유사하다. 특히 우심실부전 및 폐동맥고혈압의 정도가 중요한데 폐동맥 수축압이 60 mmHg 이상이거나 폐 또는 폐혈관 상태가 좋지 않은 경우에는 금기이다 (Table 2). 국내에서 70대에서 심장 이식에 성공한 사례도 있으나 일반적으로 65세 이상에서는 고려하지 않는다.

장기기증자가 B형이나 C형 간염 양성인 경우는 원칙적으로 이식 대기자가 해당 감염 표지자가 양성이어야 하나 심장이나 폐 이식에서는 음성인 대기자도 고려할 수 있다. 심장 이식이 가능할 것으로 판단되면 각종 장기 기능에 대한 자세한 검사 및 여러가지 감염이나 악성 종양의 유무를 자세히 확인하는 검사 및 조직 적합성을 알기 위해 혈액형, HLA typing 및 crossmatch, PRA (panel reactive antibody) 검사를 시행한다.

2. 심장 공여자 및 이식 방법

심장 공여자가 생기면 우선 공여심장 자체의 기능이나 기저질환 여부, 혈액형의 적합성, 공여자와 수여자의 체격 차이, 전염 가능한 질환의 유무 등을 확인하며 최종적으로 심장 수술을 담당하는 의사가 공여자 심장을 직접 보면서 판단한다. 만성적인 공여자의 부족 때문에 공

여자의 기준은 점차 완화되어 가고 있으나 현재 널리 쓰이는 심장 공여자 기준은 다음과 같다.

연령은 40세 이하가 바람직하다. 공여자가 40세 이상인 경우 관상동맥질환의 위험도가 상승하므로 부적절하지만 수여자의 상태에 따라 55세 이상의 심장도 허용되기도 한다. 당뇨나 조절되지 않는 고혈압 등 심혈관질환의 위험인자가 있던 공여자나 장기간의 저혈압이나 고용량의 강심제 사용, 심폐정지 후 30분 이상의 심폐소생술을 받았던 공여자는 심기능이 저하되어 있을 가능성이 있고 뇌사후 혈액학적 상태가 불안정한 경우가 많으므로 심조음파를 이용하여 심기능을 정확히 평가하여 결정한다.

심장 이식시 승모판성형술을 하거나 관상동맥우회수술을 한 사례가 있듯이 심장 질환 자체는 절대 금기사항은 아니다. 적출시 허혈시간은 4시간 이내를 목표로 하며 심장은 간이나 신장과 달리 심정지 후에는 이식에 사용하기 어렵다. 혈액형은 동일하거나 적어도 수혈 적합성이라야 하며

Table 3. Immunosuppressive agents after heart transplantation

Classification	Drugs	Mechanism
Steroid	Prednisolone, Methylprednisolone	Nonspecific anti-inflammatory agent Inhibition of IL-2 gene transcription
Calcineurin inhibitor	Cyclosporine Tacrolimus (Prograf)	Binds FKBP, inhibit IL-2 gene transcription
Antiproliferative agents	Azathioprine Mycophenolate mofetil (MMF, Cellcept) Sirolimus, Everolimus	Inhibit purine metabolism Inhibit purine metabolism Block IL-2R downstream
Antibodies	Polyclonal anti-T cell Ab ATGAM, RATG, ATS	Anti T-cell
	Monoclonal anti-T cell Ab Anti-CD3: OKT3	Anti T-cell
	Anti-IL2R α : Daclizumab (Zenapax), Basiliximab (Simulect)	
	Monoclonal anti-B cell Ab	Anti B-cell
	Anti-CD20: Rituximab (Rituxan, MabThera)	

그렇지 않은 경우는 초급성 거부반응이 일어나게 된다. 심장의 크기는 일반적으로 체중을 기준으로 20% 이상의 차이가 있으면 유의하다고 보는데 이식 환자는 심비대가 있거나 폐혈관저항이 증가된 경우가 많으므로 공여자가 이식 환자보다 큰 경우는 그다지 불리하지 않다. 반대로 20% 이상 작은 공여자로부터의 심장 이식은 문제가 될 수 있지만, 성인에서는 체중 차이에 따른 좌심실내경의 차이가 적으므로 큰 문제가 되지는 않는다.

이식된 심장은 신경이 연결되어 있지 않으므로 운동 등 생리적 요구에 따라서 심박수가 급격히 증가하지는 않고 우선 Frank-Starling 기전에 따라서 정맥 환류량이 증가함에 따라서 심박출량이 천천히 증가하고 이후에 혈중 카테콜아민 농도가 높아지면서 심박수가 증가하므로 충분한 준비운동이 필요하다. 또한 감각신경이 차단되어 있으므로 심근허혈이 있어도 협심증 등의 흉통을 잘 느끼지 못한다.

3. 이식 거부반응을 조절하기 위한 면역억제제(8)

① 다른 고형 장기이식과 마찬가지로 심장이식 후 적절한 면역억제제의 유지가 필요하다. ② 면역억제제가 약하면 이식 거부반응이 발생하고 지나치면 기회성 감염이나 악성 종양이 발생할 수 있어 ③ 면역억제제는 이식후 핵심적인 치료이다. 사용되는 면역억제제의 종류는 병원마다 조금씩 다르나 일반적으로 스테로이드, cyclosporine 및 tacrolimus 등의 cal-

cineurin inhibitor 계열 약제 및 azathioprine, mycophenolate mofetil (MMF)과 같은 antiproliferative agent 세 가지가 기본적으로 사용된다. MMF가 azathioprine보다 이식 거부반응이 적고 사망률을 낮추고 부작용이 적어 많이 사용된다. Tacrolimus는 cyclosporine과 임상적 효과가 유사하며 고혈압, 고지질혈증, 신독성, 다모증, 치은비후와 같은 합병증이 적은 대신 당불내성(glucose intolerance)이 더 심해질 수 있다.

근래에는 sirolimus나 everolimus와 같은 signal inhibitor가 다른 면역억제제의 효과를 증강시키고 동맥내막 평활근세포의 증식을 현저히 억제하여 이식 후 관상동맥질환의 발병을 낮출 수 있어 추가로 사용되기도 한다. 그 외 이식 거부반응을 조절하기 위해 anti-T cell antibody인 OKT3, Daclizumab (Zenapax), Basiliximab (Simulect)이나 anti-B cell antibody인 Rituximab (Rituxan, MabThera) 등 항체 약제들이 사용되며, 특히 이식 초기에 이들을 적극적으로 사용하는 경우 추후 이식 거부반응의 빈도를 낮출 수 있다고 보고된다 (Table 3)(8~10).

급성 이식 거부반응은 초급성 거부반응, 항체매개성(액성 면역) 거부반응, 세포성 면역 거부반응으로 나뉜다. 초급성 거부반응은 기존에 형성된 항체에 의하여 이식 후 수 분에서 수 시간 내에 발생하며 거의 전 예에서 이식장기를 상실하게 된다. 이를 막기 위해 사전에 이식 환자에서 panel re-

active antibody (PRA) 검사를 시행하고 15% 이상이면 림프구 교차시험이 필요하다. 액성면역 거부반응은 주로 이식 후 개월 내의 초기에 갑작스러운 심기능의 심한 저하로 발현하며 IV immunoglobulin, plasmapheresis, cytoxan, anti-B cell antibody (anti-CD20)인 Rituximab 등으로 치료한다(11). 세포성 면역거부반응은 이식 후 1년 내에 30~50%의 환자에서 볼 수 있으며 정기적으로 심근내막 생검을 시행하여 거부반응의 정도를 모니터하고 어느 정도 이상으로 심한 경우 일시적으로 면역억제의 유지 용량을 강화하거나 약제를 추가하여 조절한다.

4. 이식거부반응 외의 합병증

다른 장기이식과 마찬가지로 이식 후 다양한 합병증이 올 수 있다. 심장 이식 후 장기적인 주요 합병증으로는 심장 자체에 대해서는 이식거부반응 외에 이식 후 관상동맥질환이 있으며 비심장성 합병증으로는 악성 종양, 감염, 고혈압, 신부전, 골다공증 등이 있다. 이식 후 관상동맥질환(allograft coronary artery disease)은 5년 내에 50%에서 현저히 나타나는데 일반적인 관상동맥병변과 달리 말초 부위의 혈관으로부터 진행하며 관상동맥성형술 등을 시도할 수 있으나 이식심장 상실의 주된 원인 중의 하나이며 현저히 진행되는 경우에는 심장 재이식이 필요하다. 기회감염과 악성 종양의 발생은 다른 고형장기이식과 같으며 각종 악성 종양에 대한 정기적인 검진과 감염에 대한 예방적 처치가 시행된다. 고혈압은 기존의 질환 또는 스테로이드와 cyclosporine 및 tacrolimus의 부작용으로 발생 또는 악화될 수 있으며 병용되는 약제 중 칼슘길항제인 diltiazem, verapamil, nifedipine은 cyclosporine이나 tacrolimus의 혈중농도를 높일 수 있으므로 유의하여야 한다. 심장 이식 후 50%에서 신부전이 발생하며 cyclosporine과 tacrolimus의 신독성이 주요 인자가 된다. Sirolimus와 같은 signal inhibitor는 신독성이 보다 낮아 calcineurin inhibitor를 대신할 수 있을 것으로 기대되고 있다. 골다공증의 원인은 주로 장기간 지속되는 비활동 상태와 투여되는 헤파린 및 스테로이드에 의한 것으로서 칼슘과 비타민 D 및 bisphosphonate 제제를 투여한다(8).

5. 장기성적

심장 이식 후 5년 생존율은 국내외의 조사 결과 73~77%로서 약물치료를 받는 심부전보다 월등히 높다. 사망원인은 다른 고형장기이식과 마찬가지로 감염과 이식거부반응이 가장 흔하며 국내의 조사 결과 각각 약 40, 20%로 보고된다(12).

심기능 보조장치

심기능이 심하게 저하되어 고농도의 강심제(inotropic agent)를 사용하여도 체순환에 필요한 혈류를 심장에서 박출하지 못하여 쇼크로 진행되거나 장기간 경정맥 강심제에 의존하게 되는 비가역성 심부전에서 기계적으로 순환혈류를 증가시켜 체순환을 유지할 심기능을 보조하는 장치를 사용하면, 일부 심기능 회복에 도움이 될 수 있다. 이러한 심기능 보조장치는 심장 이식을 기다리는 말기 심부전 환자가 생명을 유지하기 위해 필수적인 장비이며, 심기능 보조장치를 장기간 사용하여 심기능이 회복되어 기계 장치를 이탈할 수 있는 경우도 있다.

1. 대동맥 내 풍선 장치 (Intra-aortic Balloon Counter-pulsation Pump, IABP)

1968년에 처음으로 시행되었으며 심기능 보조장치 중 가장 단순하고 쉽게 빨리 시술할 수 있어 널리 사용된다. 심장 박동이 어느 정도 유지되고 있으나 최대한의 약물치료를 하고 있음에도 불구하고 부분적인 보조가 필요할 때 사용할 수 있다.

심장이 수축할 때 풍선이 수축되어 좌심실 후부하를 감소시키고(systolic unloading) 확장기 때 대동맥 내 풍선이 팽창하여 대동맥확장기압을 높여(diastolic augmentation) 관상동맥과 말초혈관으로 혈류를 보조하고 심박출량을 10~15% 증가시키며 심근 산소요구량을 감소시킨다. 일반적으로 8Fr 크기의 카테터를 대퇴동맥을 통하여 경피적으로 삽입하며 풍선은 하행대동맥 내부에 위치한다. 따라서 대동맥 박리증이나 대동맥류와 같은 심한 대동맥질환이 있거나 장골 혹은 대퇴동맥이 좁거나 동맥경화가 심한 경우,

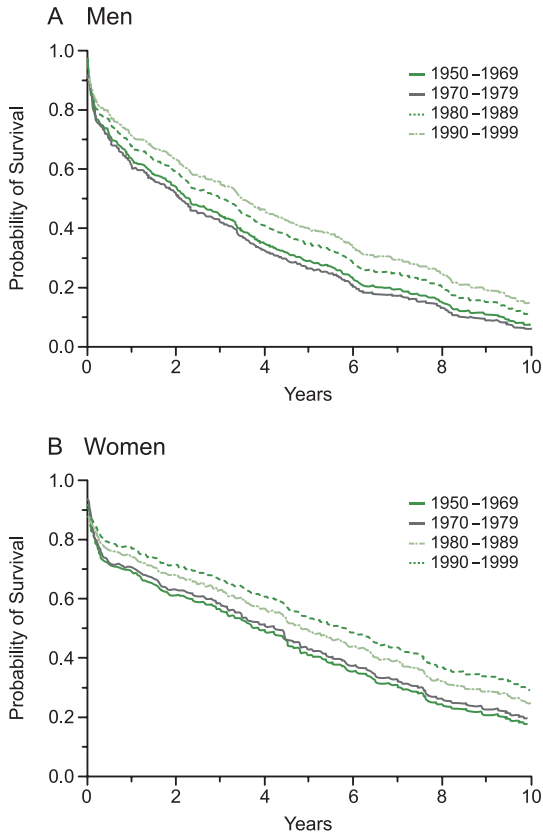


Figure 1. Survival rates of heart failure (Adapted from Levy, N Engl J Med 2002; 347: 1397-1402).

대동맥판막폐쇄부전이 있는 경우 등에는 사용하기 어렵다. 주된 합병증은 하지 허혈과 출혈 등이다. IABP의 주된 효과는 원래의 좌심실 기능을 추가로 보조하는 것이므로 심한 빈맥 및 서맥 또는 부정맥이 있는 경우, 심실 기능이 매우 심하게 저하된 경우, 우심실부전이 심한 경우에는 별로 효과가 없다. 그러한 경우에는 다음에 기술하는 심실보조장치가 필요하다.

2. 심실보조장치(Ventricular Assist Device, VAD)

심실보조장치는 환자의 심실과 직렬 또는 병렬로 연결하여 심실의 부하를 감소시켜 주는 동시에 그 심실이 담당하고 있던 체 또는 폐순환을 보조하는 장치로 심실 기능이 전무하거나 매우 저하되어 있어 IABP를 포함한 다른 방법으

로 생명을 유지하기에 충분한 순환이 유지되지 않을 때 사용된다(13, 14).

여러가지 종류의 심기능 보조장치가 있는데, 심부전을 급성 심부전으로 회복이 가능한 군과 만성 심부전으로 비가역적인 심부전 환자군으로 구분하여 볼 때, 회복 가능한 군에서는 비교적 가격이 싸고 시술과 제거방법이 쉬운 보조장치를 사용하고 비가역적인 심부전 환자군에서는 가격과 시술 방법의 용이성보다 심기능 보조장치의 안정성과 장기간 사용의 가능성에 중점을 두고 장비를 선택한다. 역사적으로 지금까지 많은 심실보조장치들이 개발되었으며 좌심실보조(LVAD) 또는 우심실보조(RVAD) 또는 양심실을 모두 보조하는가(BiVAD), 펌프 및 회로가 체내에 있는가 체외에 위치하는가(temporal or long term support), 펌프에서 나오는 혈류가 박동성(pulsatile)인가, 비박동성(non-pulsatile)인가 등에 따라서 다양한 장비들이 있다. 박동성 펌프는 주로 공기압에 의하여 동작하고 소음이 크며 비박동성 펌프는 원심 펌프(centrifugal pump)나 축류 펌프(axial pump)를 사용한다. 좌심실을 보조하는 LVAD, 우심실을 보조하는 RVAD 및 양심실을 보조하는 BiVAD로 분류하기도 한다. 특히 양쪽 심실의 기능이 모두 저하된 경우에는 좌심실 보조만을 사용하기 보다는 양심실 보조장치를 사용해야 하는 경우가 많다.

널리 사용되는 기종을 중심으로 작동기전에 따라서 설명하면 다음과 같다. 첫째는 체외에서 원심 펌프(centrifugal pump)를 사용하여 비박동성(nonpulsatile) 혈류를 공급하는 장비이다. 수술장에서 사용되는 인공심폐기를 축소한 형태와 유사하며 국내에는 extracorporeal life support (ECLS) 또는 percutaneous cardiopulmonary support (PCPS)에 사용되는 Capiex EBS (Terumo, Japan)가 널리 보급되어 있다(Figure 2). 내과 의사도 경피적으로 삽입 시술할 수 있으며 원칙적으로는 X선 투시 하에서 시행하나 응급상황에서는 IABP와 같이 환자 옆에서 즉시 시술할 수 있다. 인공심폐 역할을 하는 oxygenator과 centrifugal pump가 포함된 전용 튜브 회로를 데스크탑 컴퓨터 크기의 본체에 장착하고 생리식염수를 연결하여 약 5분간 준비(priming)하면 대퇴동맥과 대퇴정맥에 삽입된 각각 14~

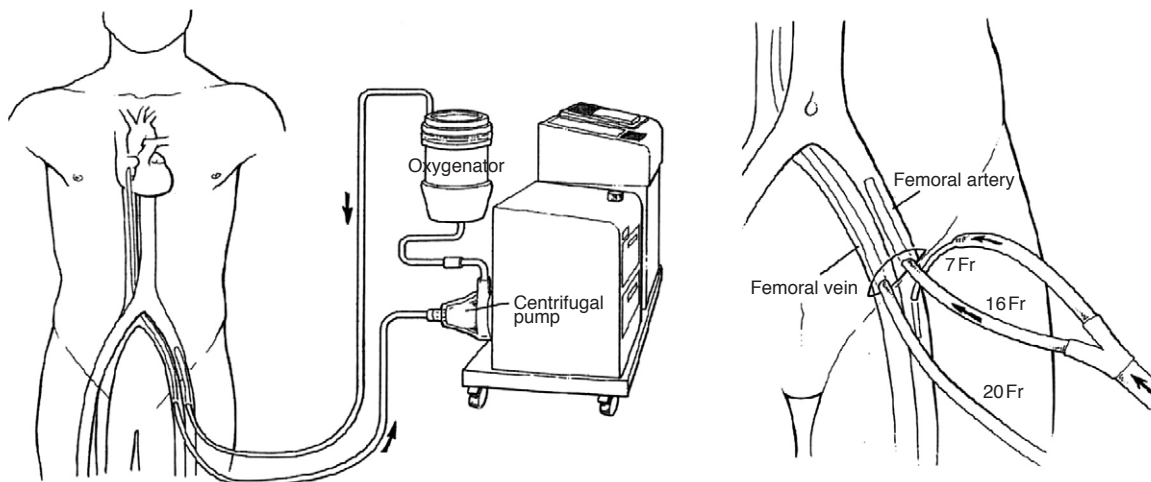


Figure 2. Diagram of percutaneous cardiopulmonary support system (PCPS; EBS Capiox, Terumo, Japan).

21Fr 크기의 카테라와 연결하여 즉시 사용 가능하다. 이와 유사한 장비로서 TandemHeart pVAD (Medtronic, USA) 및 국내개발 제품으로 박동성 혈류를 공급하는 T-PLS 등도 쓰이고 있다. 두 번째는 위와 유사하게 경피적으로 삽입되거나 카테라 대신 축류 펌프(axial pump)로 비박동성 혈류를 공급하는 장비이다. 개흉이 필요 없이 IABP처럼 X선 투시 장치를 보면서 대퇴동맥을 통해 삽입하고 카테터 끝을 좌심실 내에 위치시켜 좌심실에서 흡인한 혈액을 대동맥 내로 송출한다(Impella, Abiomed, USA)(Figure 3). 세 번째는 개흉하여 혈액의 유입관과 유출관을 심장이나 대혈관에 외과적으로 연결하여 박동성 또는 비박동성 혈류를 만드는 장치이다. 펌프는 체외에 위치하고 수술 후 심기능의 유지나 전격성 심근염에서 심실기능 보조용으로 사용되며 Medtronic사의 Biopump 등이 국내에서 사용되고 있다. 네 번째는 펌프를 포함한 전체 시스템이 체내에 있어 퇴원하여 일상활동이 가능하도록 고안된 것들이다(Figure 3). 구동방식에 따라 크게 공기구동형과 전기구동형 두 가지가 있으며, 박동성 또는 비박동성 혈류 타입 장비가 있다. 이는 영구 목적의 심실보조장치 또는 영구인공심장의 전 단계에 해당되므로 앞으로 많은 발전이 기대된다(Novacor, Worldheart 및 HeartMate II, Thoratec, USA 등).

심실보조장치의 용도를 크게 분류하면 다음과 같다. 첫

번째는 가장 중요한 용도로서 수술 후 발생하는 속(postcardiotomy shock), 속을 동반하는 심한 급성 심근경색, 전격성 심근염(fulminant myocarditis) 등과 같은 심한 급성 심부전 상황으로서 심장 이식의 가능성 여부나 심부전의 가역성 및 치료 가능성 등을 당장 판정하기 어려울 때 심기능을 보조하는 것이며(for triage), 심실보조장치 없이는 생명유지가 불가능한 상황이다.

두 번째는 급성 심근염(acute myocarditis) 등과 같이 심기능이 회복될 가능성이 높을 것으로 예상되는 경우에 회복시기까지 사용하는 것이며(for bridge to recovery), 심실보조장치를 장기간 사용하면 심실 부하의 감소에 따라서 심부전에 의해 유발된 비정상적인 조직학적 변화인 심실 섬유조직이나 심근세포 미세구조가 정상화되고 확장된 심실의 크기가 감소하며 심근세포 내 미토콘드리아의 효율이 증가하며 심부전으로 유발된 신경호르몬계 활성화가 완화되는 등 심기능이 어느 정도 회복될 수 있다(15, 16). 특히 전격성 심근염(fulminant myocarditis)은 심기능이 심하게 저하되는 급성기의 사망률이 높으나 일단 급성기를 경과한 장기 생존율은 비교적 우수하므로 심실보조장치가 적극적으로 사용되어야 한다(17, 18).

세 번째는 심기능이 회복되기 어려운 말기 심부전 환자에서 심장 이식까지 지탱하기 위해 사용하는 것이며(for bridge

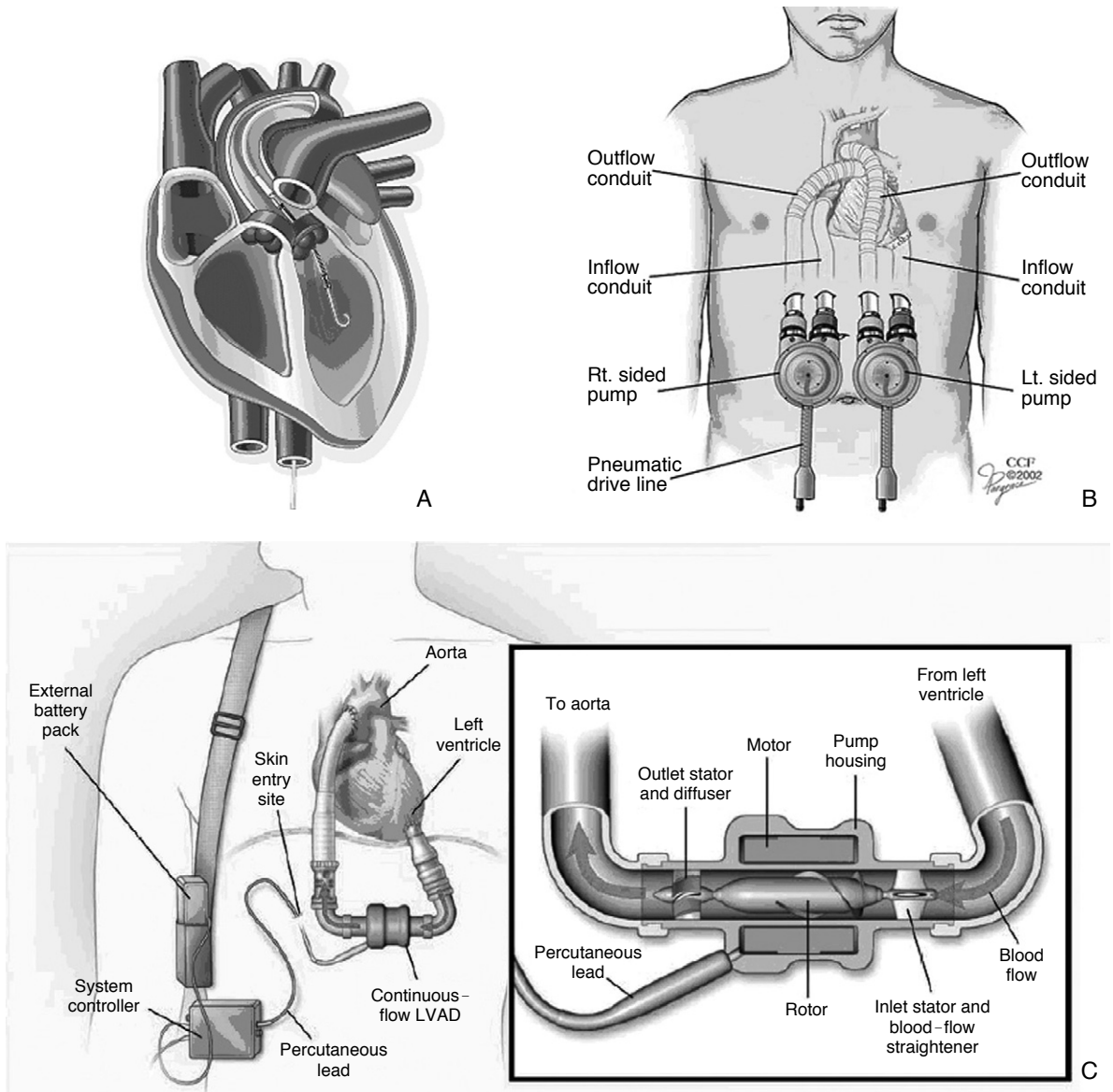


Figure 3. Diagrams of ventricular assist device (A: Impella (Abiomed, USA), B: BiVAD, C: implantable continuous flow pump)(Adapted from Miller, New Engl J Med 2007; 357; 9: 885-896).

to transplantation), 이 때 대상 환자의 심부전 상태 및 예후를 정확히 판단하는 것이 중요하다. 임상적으로 심부전의 정도가 심할수록 사망률이 증가하며 말기 심부전 환자의 예후는 Table 1과 같이 1년 생존율이 30~50% 미만이므로 이러한 환자들에서 가역적인 요소가 없고 다른 치료방법이 듣

지 않거나 심장 이식의 대상이 되나 공여자를 구할 수 없는 경우 심실보조장치의 대상이 될 수 있다. 예를 들면 심근염 중 거대세포 심근염(giant cell myocarditis)은 심장 이식이 유일한 치료법으로서 생명 유지를 위해 심실보조장치가 필요하다(19~22). 실제 시술의 여부에는 Figure 4와 같은 원

칙이 참고가 된다(23).

네 번째는 인공심장과 같이 반영구적인 심기능 보조를 목표로 사용하는 것이다(for destination therapy). 심실보조장치가 소형화되어 체내에 장착 후 퇴원하여 일상생활로의 복귀가 가능한 장치가 개발됨에 따라서 저위험군에서는 1년 생존율이 62~81%에 이르게 되어 심장 이식 후 면역억제제 사용에 의한 부작용과 체내용 심실보조장치의 효용을 비교할 수 있을 정도로서, 심장 이식을 대기하는 동안의 사용 단계를 지나 심장 이식이 불가능한 말기 심부전 환자에서 또 다른 하나의 치료법으로 사용될 수 있을 것으로 기대된다(23~26). 심실보조장치 장착 후 환자의 예후는 장치보다는 환자의 심부전 정도에 의해 결정되므로 이러한 환자들에서 심실보조장치의 적용 여부는 예후와 현재 삶의 질을 심실보조장치의 효용성 및 안정성과 신중히 비교 분석하여 결정한다.

심실보조장치의 주된 합병증은 시술 초기에 출혈, 우심부전, 공기색전 등이 많고 수술 후 일정 기간이 경과한 후에는 세균 감염과 혈전 색전증, 장치 고장 등이 문제가 된다(25).

3. 우리나라에서 심실보조장치의 임상사용 현황

심실보조장치는 위에서 설명한 바와 같이 다른 방법으로 치료할 수 없는 심한 심부전에서 생명을 유지하는데 필수적인 장비이며 질환의 성격상 응급상황에서 시행하여야 하는 경우가 많다. 좌심실보조장치가 시술에 흉부외과 의료진이 필요하고 한국에서는 매우 고가로서 현실적으로 사용하기

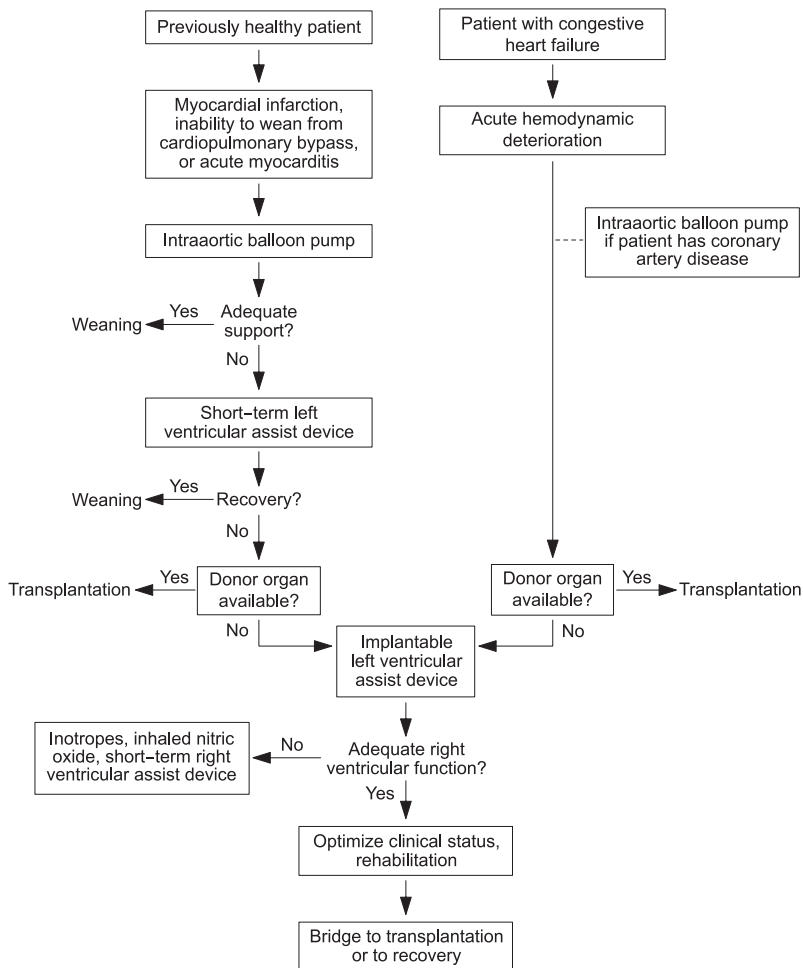


Figure 4. Scheme for selection of patients with acute cardiac disease or congestive heart failure for implantation of left ventricular assist devices (adapted from Rose, et al. N Engl J Med 2001; 345: 1435-1443).

어려운 등의 제한이 있어 우리나라에서는 보험 급여가 가능한 extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)의 형태로서 체외형 비박동성 혈류순환장치인 percutaneous cardiopulmonary support (PCPS) 장비가 주로 사용되고 있다. 특히 심한 심부전에 급성 호흡부전이 동반된 경우나 심폐정지와 같은 초응급상황에서 경피적으로 즉시 시술할 수 있어 유용하다. 필자들의 병원에서는 순환기내과와 흉부외과에서 합동으로 1999년부터 현재까지 Biopump (Medtronic, USA) 및 EBS Capiox (Terumo, Japan) 등의 심실

보조장치/경피적 체외순환 보조장치를 약 150에 시행하였다. 대상 환자들은 다른 방법으로 치료가 불가능한 심한 쇼크이나 심폐소생술을 시행받는 심정지 환자로서 심실보조장치가 아니면 사망할 수 밖에 없는 환자였으며, 약 반수에서 뇌손상이나 심한 심폐기능부전 없이 퇴원하는 비교적 우수한 임상성적을 얻어 이를 국내외에 보고한 바 있다(27, 28). 또한 본 병원에서는 중환자실을 담당하는 내과, 흉부외과, 응급의학과 전공의 및 중환자실 간호사들에게 PCPS의 준비(pump priming) 과정을 교육하여 중환자실, 수술장, 회복실, 응급실, 병실 등 병원 어느 곳에서도 심정지 발생 즉시 심실보조장치를 순환기내과 및 흉부외과 전문의의 지휘 하에 그 자리에서 시술할 수 있도록 하고 있으며, 병원 헬리콥터에도 IABP 또는 PCPS를 탑재하여 전국 어느 곳의 심인성 쇼크 환자라도 생명유지를 하면서 2시간 이내에 병원으로 이송하여 치료할 수 있는 시스템을 갖추고 있다. 이와 같이 적극적으로 심실보조장치를 사용하는 치료전략은 많은 비용과 전문적인 인력 및 장비가 필요하나 원내 사망률이 높은 심한 심인성 쇼크나 회복 가능한 심정지 환자도 중장기 생존을 기대할 수 있을 것으로 보이며 이에 대해서는 향후 임상 결과를 지켜보아야 할 것이다.

참고문헌

- Decline in deaths from heart disease and stroke—United States, 1900–1999. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1999; 48: 649–656.
- Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Capewell S. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980–2000. N Engl J Med 2007; 356: 2388–2398.
- Changes in mortality from heart failure—United States, 1980–1995. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1998; 47: 633–637.
- Levy D, Kenechia S, Larson MG, Vasan RS. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. N Engl J Med 2002; 347: 1397–1402.
- Goldberg RJ, Ciampa J, Lessard D, Meyer TE, Spencer FA. Long-term survival after heart failure: a contemporary population-based perspective. Arch Intern Med 2007; 167: 490–496.
- Lee MM, Oh BH, Park HS, Han SW, Ryu KH. Multicenter Analysis of Clinical Characteristics of the Patients with Congestive Heart Failure in Korea. Korean Circulation J 2003; 33: 533–541.
- Swedberg K, Cleland J, Nieminen MS, Pierard L, Remme WJ. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005; 26: 1115–1140.
- Lindenfield J, Miller GG, Shaker SF, Zolty R, Kobashigawa J. Drug therapy in the Heart transplant recipient Part I to part III. Circulation 2004; 110: 3734–3740, 2004; 110: 3858–3865 and 2005; 111: 113–117.
- Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, Bernhart P for the RAD study group. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac transplant recipients. N Engl J Med 2003; 349: 847–858.
- Beniaminovita A, Itescu S, Letz K, Mancini DM. Prevention of rejection in cardiac transplantation by blockade of the interleukin-2 receptor with a monoclonal antibody. N Engl J Med 2000; 342: 613–619.
- Balfore IC, Fiore A, Graff RJ, Knutsen AP. Use of rituximab to decrease panel-reactive antibodies. J Heart Lung Transplant 2005; 24: 628–630.
- Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, Hertz MI. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult heart transplant report—2007. J Heart Lung Transplant 2007; 26: 769–781.
- Goldstein DJ, Oz MC, Rose EA. Implantable left ventricular assist devices. N Engl J Med 1998; 339: 1522–1533.
- Stevenson LW, Kormos RL, Bourge RC, Gelijns A, Griffith BP, Wichman A. Mechanical cardiac support 2000: current applications and future trial design. June 15–16, 2000 Bethesda, Maryland. J Am Coll Cardiol 2001; 37: 340–370.
- Maybaum S, Mancini D, Xydas S, Torre-Amione G. Cardiac improvement during mechanical circulatory support: a prospective multicenter study of the LVAD Working Group. Circulation 2007; 115: 2497–2505.
- Muller J, Wallukat G, Weng YG, Hetzer R. Weaning from mechanical cardiac support in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Circulation 1997; 96: 542–549.
- McCarthy RE, 3rd, Boehmer JP, Hruban RH, Hutchins GM, Kasper EK, Hare JM, Baughman KL. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. N Engl J Med 2000; 342: 690–695.
- Seong IW, Choe SC, Jeon ES. Fulminant coxsackieviral myocarditis. N Engl J Med 2001; 345: 379.
- Cooper LT, Jr, Berry GJ, Shabetai R. Idiopathic giant-cell myocarditis—natural history and treatment. Multicenter Giant Cell Myocarditis Study Group Investigators. N Engl J Med 1997; 336: 1860–1866.

20. Park JI, Jeon ES. Mechanical Circulatory Supports in the Treatment of Fulminant Myocarditis. *Korean Circulation J.* 2005; 35: 563-572.
21. Rhee I, Jeon ES. Giant Cell Myocarditis Manifested as Fulminant Myocarditis. *Korean Circulation J* 2006; 36: 159-161.
22. Graner M, Lommi J, Kupari M, Raisanen-Sokolowski A, Toivonen L. Multiple forms of sustained monomorphic ventricular tachycardia as common presentation in giant-cell myocarditis. *Heart* 2007; 93: 119-121.
23. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Oz MC, Poirier VL. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1435-1443.
24. Catanese KA, Goldstein DJ, Williams DL, Foray AT, Illick CD, Gardocki MT, Weinberg AD, Levin HR, Rose EA, Oz MC. Outpatient left ventricular assist device support: a destination rather than a bridge. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 646-652; discussion 653.
25. Lietz K, Long JW, Kfoury AG, Miller LW. Outcomes of left ventricular assist device implantation as destination therapy in the post-REMATCH era: implications for patient selection. *Circulation* 2007; 116: 497-505.
26. Miller LW, Pagani FD, Russell SD, John R, Farrar DJ, Frazier OH. Use of a continuous-flow device in patients awaiting heart transplantation. *N Engl J Med* 2007; 357: 885-896.
27. Rhee I, Gwon HC, Choi J, Sung K, Lee YT, Kwon SU, Cho DK, Lim SH, Kim SW, Lee SH, Hong KP, Park JE. Percutaneous Cardiopulmonary Support for Emergency In-Hospital Cardiac Arrest or Cardiogenic Shock. *Korean Circulation J* 2006; 36: 11-3616.
28. Sung K, Lee YT, Park PW, Park KH, Jun TG, Yang JH, Ha YK. Improved survival after cardiac arrest using emergent auto-priming percutaneous cardiopulmonary support. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 651-656.



Peer Reviewers Commentary

근래 허혈성 심장 질환에 대한 치료기술의 발달은 역설적으로 만성 심장질환자의 증가를 불러왔으며 고령인구의 증가에 따라 심부전이 점점 더 주요한 질환으로 자리를 차지하게 되었다. 심부전 환자의 생존율을 증가시키는 약물도 많은 개발되어 사용되고 있으나 최근 약물 불응성 말기 심부전이 증가하고 있다. 이 논문에서는 이러한 약물 불응성 말기 심부전 환자에 대한 치료법으로 심장이식과 심실보조장치 등을 비교적 자세한 내용으로 소개하고 있으며 적응증을 고려하여 이를 적극적으로 사용할 것을 제안하고 있다. 그러나 많은 비용이 소요되고 또 치명적인 합병증이 초래될 수도 있는 만큼 적절한 적응증이 확립되도록 추가적인 임상 경험과 연구가 필요할 것이다.

[정리: 편집위원회]